

ARTIGO

Revista AMRIGS da Associação Médica do Rio Grande do Sul.

Eficácia do infliximabe antagonista do fator de necrose tumoral para depressão resistente ao tratamento: revisão sistemática e meta-análise

Aline Jochen de Oliveira¹, Gabriel da Rosa Leal¹, Maria Laura R. Uggioni²,
Sarah D. Ferraz², Daniela V. Bavaresco², Maria Inês da Rosa^{1,2}

¹Departamento de Medicina, Universidade do Sul de Santa Catarina (UNESC),
Criciúma, SC, Brasil

²Laboratório de Biomedicina Translacional, Programa de Pós-Graduação em
Ciências da Saúde, Universidade do Sul de Santa Catarina (UNESC), Criciúma,
SC, Brasil

***Endereço para correspondência:** Maria Inês da Rosa, PhD, Laboratório de
Biomedicina Translacional, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde,
Universidade do Sul de Santa Catarina (UNESC), Criciúma, SC, 88806000.
Fone: # 55 48 34312792. E-mail: mir@unesc.net.

Resumo

Introdução: O termo Depressão Resistente ao Tratamento (DRT) refere-se tipicamente a episódios depressivos maiores que não respondem satisfatoriamente após dois ensaios de antidepressivos em monoterapia. Estudos tem sugerido que alterações em citocinas possuem um importante papel na fisiopatologia do DRT. **Objetivo:** Realizar uma revisão sistemática e meta-análise para avaliar a eficácia do tratamento adjuvante do infliximabe em DRT. **Métodos:** A estratégia de busca utilizou os seguintes termos: “Infliximab” or “Tumor Necrosis Factor alpha” or “TNF-alpha Inhibitor” and “Mood Disorders” or “Bipolar Disorders” or “Depressive Disorders”. Foi realizada a busca nas bases de dados Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) via Pubmed, Excerpta Medical Database (EMBASE), Scopus, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Biomed Central, Web of Science, Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud (IBECS), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), American Psychological Association (PsycINFO), Resumos de congressos, e literatura cinzenta. A pesquisa foi limitada para humanos, mas não houve restrição de idioma. **Resultados:** A pesquisa inicial nas bases de dados identificou 844 artigos potencialmente relevantes. Foram excluídos 828 estudos publicados após a revisão dos títulos e resumos no Covidence. Foram lidos, na íntegra, 16 artigos e 12 desses foram excluídos após leitura detalhada, pois apresentaram desenhos de estudos, população e resultados diferentes. Quatro estudos primários, publicados entre os anos de 2013 e 2018, envolvendo 152 pacientes, preencheram os critérios de inclusão e foram incluídos na revisão sistemática. No entanto, apenas dois estudos apresentaram dados passíveis de meta-análise da escala Hamilton para depressão (HAM-D). **Conclusão:** A revisão sistemática sugere que o fármaco não possui eficácia no tratamento de remissão dos sintomas depressivos em pacientes com DRT, avaliados através das pontuações do HAM-D. O protocolo de revisão foi registrado no PROSPERO (número de registro: CRD42019128826); em 17 de abril de 2019.

Palavras-chave: Depressão resistente ao tratamento, infliximabe, fator necrose tumoral, inflamação, revisão sistemática, meta-análise.

Abstract

Introduction: The term Treatment Resistant Depression (DRT) typically refers to major depressive episodes that have not been satisfactorily conferred on two antidepressant monotherapy trials. Studies have shown that changes in cytokines play an important role in the pathophysiology of DRT. Studies using anti-inflammatory drugs have emerged as promising in adjuvant treatment in mood disorders. Infliximab is a tumor necrosis factor (TNF- α) inhibitor. **Objective:** To perform a systematic review and meta-analysis to evaluate the efficacy of adjuvant treatment of infliximab in DRT. **Methods:** Infliximab or Alpha Tumor Necrosis Factor or TNF-alpha Inhibitor and Mood Disorders or Bipolar Disorders or Depressive Disorders. (MEDLINE) via Pubmed, Excerpt Medical Database (EMBASE), Scopus, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Central Biomed, Web of Science, Index Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (LILACS), American Psychological Association (PsycINFO), Abstracts of congresses, and gray literature. The search should be limited to humans and without language restriction. **Results:** The initial research in the databases identified 844 potentially relevant articles. 828 published studies were excluded after reviewing titles and abstracts at Covidence. A total of 16 articles were read and 12 of them were excluded after a detailed reading, as they presented different study designs, population and results. Four primary studies, published between 2013 and 2018, involving 152 patients, met the inclusion criteria and were included in the systematic review. However, only two studies reported pass-through meta-analysis of the Hamilton scale for depression (HAM-D). **Conclusion:** The systematic review suggests that the drug has no efficacy in the treatment of remission of depressive symptoms in patients with ESRD, assessed through HAM-D scores. The review protocol was registered in PROSPERO (registration number: CRD42019128826); on April 17, 2019.

Keywords: Treatment resistant depression, infliximab, tumor necrosis factor, inflammation, systematic review, meta-analysis.

Introdução

Transtornos do humor são transtornos psiquiátricos comuns, crônicos e recorrentes. O transtorno depressivo maior (TDM) é o transtorno do humor mais comum, seguido pelo transtorno bipolar (TB) (1). A Organização Mundial da Saúde (OMS) estimou que aproximadamente 300 milhões de pessoas em todo o mundo apresentem depressão (2). Nos Estados Unidos (EUA) a porcentagem estimada de adultos que sofrem de TDM é de 3% aproximadamente 9 milhões de pessoas (3). O TDM afeta quase 15% da população geral e é responsável pela maior carga de incapacidade de qualquer doença (4). De acordo com o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais quinta edição (DSM-V), TDM é caracterizado pela presença de humor deprimido ou perda de interesse ou prazer, perda ou ganho significativo de peso, apetite reduzido ou aumentado, insônia ou hipersonia, agitação ou retardo psicomotor, fadiga e perda de energia, sentimento de inutilidade ou culpa excessiva, diminuição da concentração e pensamento recorrente da morte. Os sintomas devem ser clinicamente significativos causando comprometimentos na área social, ocupacional ou outra área importante da vida do paciente. Os sintomas devem ter duração mínima de duas semanas (5). A depressão resulta de uma interação complexa de fatores sociais, psicológicos e biológicos. O tratamento é multiprofissional e farmacologia possui papel de extrema importância. Embora tenham sido feitos avanços no tratamento da TDM, estima-se que pelo menos 50% dos indivíduos não respondem a um esquema terapêutico inicial proposto e que 15 a 30% dos indivíduos deprimidos não respondem satisfatoriamente a qualquer tratamento de farmacoterapia e psicoterapia (6). Tratamento farmacológico da TDM, estima-se que 15% a 50%

dos pacientes não respondem ao tratamento com antidepressivos tradicionais (7). O termo Depressão Resistente ao Tratamento (DRT) é designado como a falha terapêutica de pelo menos dois regimes de tratamento baseados em evidências, na dose e no tempo (> 4 semanas) (8,9).

A inflamação tem sido descrita como fundamental no curso da TDM, relacionada ao aumento da vulnerabilidade a novos episódios e perpetuando sua condição de doença crônica. Citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 β e IL-6 e TNF- α parecem estar aumentadas nesses pacientes e podem representar um fator importante na alteração comportamental, neuroplasticidade e estrutura cerebral (10, 11), assim como a diminuição de citocinas anti-inflamatórias IL-10 (11). A inibição dessas citocinas melhora os sintomas depressivos e aumenta a resposta dos antidepressivos (12). Estudos anteriores demonstraram que alguns medicamentos anti-inflamatórios podem ser eficazes no tratamento de episódios depressivos em DRT (13,14).

Desta forma, o objetivo deste estudo foi avaliar, por meio de uma revisão sistemática e meta-análise, as evidências do potencial efeito antidepressivo do tratamento com infliximabe, um inibidor do TNF- α em comparação ao placebo, na DRT de ensaios controlados randomizados.

Métodos

O presente estudo realizou uma revisão sistemática de acordo com um protocolo prospectivo usando as diretrizes de declaração PRISMA (15). O protocolo de revisão foi registrado no PROSPERO (número de registro: CRD42019128826; <http://www.crd.york.ac.uk/prospero/>) em 17 de abril de 2019.

Estratégia de busca

A estratégia de busca foi desenvolvida usando os seguintes termos: “Mood disorder” or “Depressive Disorder” or “Bipolar disorder” and “Infliximab” or “tumor necrosis factor antagonist” como palavras de texto e Medical Subject Headings (i.e., MeSH e Emtree) e pesquisado MEDLINE, EMBASE, Scopus, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Biomed Central, Web of Science, IBECs, LILACS, PsycINFO (American Psychological Association), Congress Abstracts e Grey literature (Google Scholar e the British Library) para estudos publicados até fevereiro de 2019. A pesquisa foi limitada a estudos com humanos e sem restrição de idioma. Listas de referência de todos os estudos primários disponíveis foram revisadas para identificar citações relevantes adicionais.

Triagem de resumos para elegibilidade

Dois revisores: Aline Jochen de Oliveira (AJO) e Gabriel da Rosa Leal (GRL) examinaram de forma independente os resumos relacionados aos critérios de inclusão do estudo. O processo de triagem foi realizado em Covidence (www.covidence.org).

Seleção de estudo

O presente estudo incluiu apenas ensaios clínicos randomizados (ECR) que incluíram pacientes com DRT que usaram tratamento adjuvante com Infliximabe versus placebo. Desacordos sobre a inclusão ou exclusão de estudos foram resolvidos por consenso e, se o consenso não for possível, as

discordâncias foram resolvidas por um terceiro revisor: Maria Inês da Rosa (MIR).

Desfechos

O desfecho primário foi a eficácia do tratamento do infliximabe na remissão do humor depressivo no DRT, avaliado através da Escala Hamilton de Depressão (HAM-D) com 17 questões e biomarcadores.

Extração de dados

Dois investigadores (AJO e GRL) extraíram de forma independente os dados dos estudos primários incluídos no estudo. A decisão final para inclusão ou exclusão de estudos nesta revisão sistemática foi tomada com referência ao projeto de estudo registrado no PROSPERO. Quaisquer discordâncias sobre a inclusão ou exclusão do estudo foram resolvidas por consenso. O formulário de extração de dados foi composto por pacientes, métodos, intervenção e informações de resultados de cada estudo incluído. Dois autores extraíram independentemente os dados dos ensaios incluídos em uma folha de coleta de dados pré-elaborada que inclui as seguintes informações: Metodologia do estudo: descrição da randomização, cegamento, número de centros de estudo, duração do estudo, duração do acompanhamento e número de retiradas do estudo. Participantes: número, média de idade, Intervenção: tipo de intervenção, dose e horário. Resultados: médias extraídas e desvios padrão (DP) para estimar uma diferença média (DM).

Risco de Viés

Para o risco de viés, dois revisores, AJO e GRL, realizaram considerando as seguintes categorias propostas pela Cochrane Collaboration: Geração de sequência aleatória (viés de seleção); Ocultação de alocação (viés de seleção); Cegueira dos participantes e do pessoal (viés de desempenho); Cegueira da avaliação de resultados (viés de detecção); Dados de resultados incompletos (viés de atrito); e Relatórios seletivos (viés de relatório) usando o Review Manager (RevMan).

Qualidade da evidência

Para avaliação das evidências produzidas nesta revisão sistemática e meta-análise foi utilizado o Grade-pro, assim, consideramos as seguintes categorias para rebaixar as evidências: risco de viés, inconsistência, indireta, imprecisão, viés de publicação; ou aumentar a qualidade da evidência: efeito amplo, confusão plausível, gradiente dose-resposta. Usamos métodos e recomendações descritos na Seção 8.5 e no Capítulo 12 do Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (16), usando o GRADE-pro online.

Síntese de Dados e Análise Estatística

Utilizamos desvios médio e padrão para variáveis contínuas para derivar uma diferença média padrão (DMP) com intervalos de confiança de 95% usando o software RevMan 5.3 (16). As variáveis estudadas foram: idade, sexo, tempo de tratamento, país de estudo, escores das escalas, biomarcadores e efeitos adversos em pacientes com depressão maior.

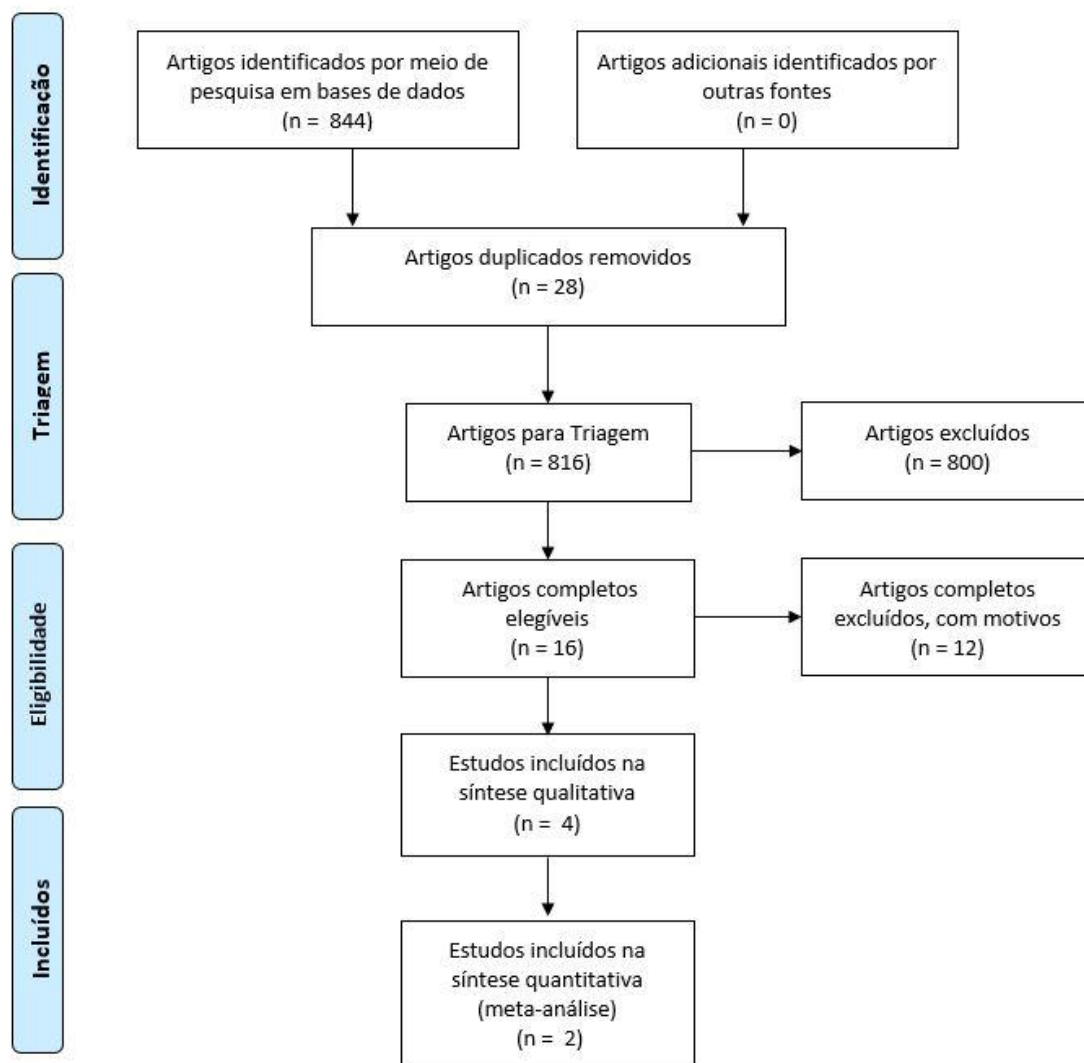
A heterogeneidade do estudo foi determinada usando a estatística I^2 e os valores de P do teste χ^2 . Uma análise de sensibilidade foi planejada a priori

para comparar os resultados dos estudos, os desenhos do estudo e sua qualidade metodológica, no entanto, foi desnecessária, uma vez que todos os estudos incluídos apresentaram baixo risco de viés.

Resultados

A pesquisa inicial nas bases de dados identificou 844 artigos potencialmente relevantes. Foram excluídos 828 estudos publicados após a revisão dos títulos e resumos no Covidence. Foram lidos, na íntegra, 16 artigos e 12 desses foram excluídos após leitura detalhada, pois apresentaram desenhos de estudos, população e resultados diferentes. Quatro estudos primários, publicados entre os anos de 2013 e 2018, envolvendo 152 pacientes, preencheram os critérios de inclusão e foram incluídos na revisão sistemática (17, 18, 19, 20). No entanto, apenas dois estudos apresentaram dados passíveis de meta-análise da escala HAM-D (18,20). O processo de seleção do estudo está apresentado no fluxograma da Figura 1.

Figura 1 – Fluxograma de seleção dos estudos



Fonte: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA).

A Tabela 1 mostra as características dos estudos incluídos, onde participaram 76 pacientes no grupo Infliximabe e 76 pacientes que receberam placebo como tratamento adjuvante. A Tabela 2 descreve os métodos e resultados dos estudos incluídos.

Tabela 1: Características dos estudos incluídos

Autor (ano)	País	Idade		Sexo		N		Duração
		Infliximabe	Placebo	Infliximabe	Placebo	Infliximabe	Placebo	
Bekhat et al., 2018	EUA	39,4±7,6	41,9± 10,3	M/F: 5/8	M/F: 4/10	13	14	12 semanas
Weinberger et al., 2015	EUA	41,1±8,0	46,0±9,8	M/F: 7/12	M/F: 4/13	19	17	8 semanas
Mehta et al., 2013	EUA	38,9±7,6	42,1±10	M/F: 5/9	M/F: 5/10	14	15	12 semanas
Raison et al., 2013	EUA	42,5±8,2	44,3±9,4	M/F: 10/20	M/F: 10/20	30	30	12 semanas

EUA: Estados Unidos da América; M= Masculino; F= Feminino.

Tabela 2: Métodos e resultados dos estudos incluídos

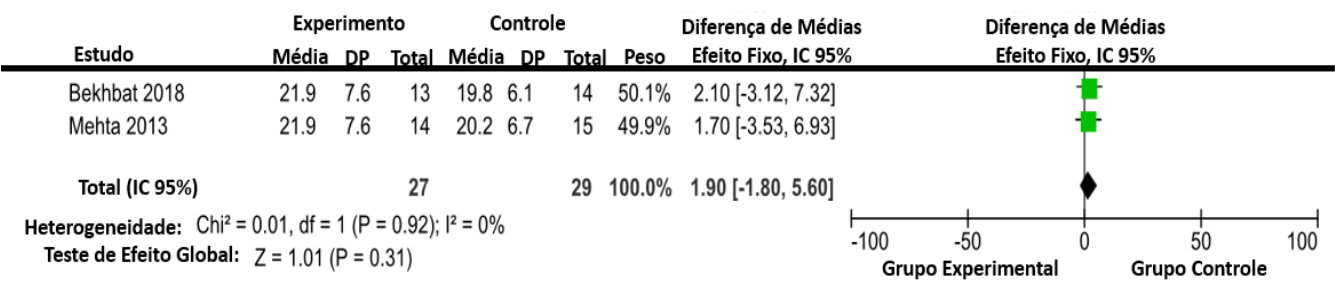
Autor (ano)	Diagnostico pacientes		Tratamento adjuvante	Instrumentos utilizados	Infliximabe HAM-D média ± DP		Placebo HAM-D média ± DP		Principais resultados
					Início	Final	Início	Final	
Bekhat et al., 2018	TDM ou com DRT	TB	Infliximabe 5 mg/kg	SCID-IV e HAM-D	24,2±3,8	21,9±7,6	24,8±3,6	19,8±6,1	<p>Redução de 50% nos sintomas depressivos em qualquer momento durante o estudo de 12 semanas.</p> <p>Colesterol de base e lipoproteína não-alta densidade, triglicerídeos e NEFA elevados em pacientes com resposta antidepressiva ao infliximabe.</p> <p>As concentrações de colesterol foram menores em 2 semanas em pacientes tratados com infliximabe comparado ao placebo, mas apenas naqueles pacientes com PCR> 5 mg/L no início.</p>
Weinberger et al., 2015	TDM DRT	com	Infliximabe 5 mg/kg	SCID-IV e HAM-D	24,0±4,1	-	24,7±4,1	-	<p>Sem diferenças nos parâmetros do sono em função do tratamento com infliximabe ao longo do tempo.</p> <p>O despertar após o início do sono (WASO), índice de excitação espontânea e tempo de sono diminuíram significativamente.</p> <p>A eficiência do sono aumentou significativamente controlando as mudanças nos escores de depressão.</p>

Mehta et al., 2013	et	TDM ou TB com DRT	Infliximabe 5 mg/kg	SCID-IV e HAM-D	23,9 ±4,1	21,9 ±7,6	23,9±4,1	20,2±6,7	<p>A resposta ao tratamento foi definida como redução de 50% nos sintomas depressivos em qualquer momento durante o estudo de 12 semanas.</p> <p>As assinaturas transcricionais de linha de base refletindo alterações no metabolismo glicídico e lipídico predisseram resposta antidepressiva ao infliximabe.</p> <p>A resposta infliximabe envolvia a regulação dos genes metabólicos e inibição de genes relacionados à ativação imune inata.</p>
Raison et al., 2013	et	TDM DRT	com Infliximabe 5 mg/kg	SCID-IV e HAM-D	24,1±4,0	-	23,6±3,8	-	<p>Sem diferenças estatisticamente significantes entre os grupos em nenhuma das variáveis listadas (HAM-D scores, tratamento/tempo, sociodemográfica, covariáveis clínicas).</p> <p>Efeito significativo do tempo, com os escores da HAM-D diminuindo significativamente desde o início até o final do tratamento (t305 = 2,53, P = 0,01) em ambos os grupos tratados com infliximabe e placebo (P <0,05).</p>

HAM-D= Young Mania Rating Scale; TDM = Transtorno Depressivo Maior; TB = Transtorno Bipolar; DRT = Depressão Resistente ao Tratamento; SCID-IV = Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV; HAM-D = Escala de Hamilton avaliação da depressão 17 questões; CRP = Proteína C-reativa; hsCRP = Proteína C-reativa de alta sensibilidade; DP = desvio padrão; NEFA = Non-Esterified Fatty Acids ; PCR = Proteína C-Reativa; WASO = Wake After Sleep Onset

Os dois artigos incluídos apresentaram os dados necessários da escala HAM-D 17 para a realização de uma meta-análise. O valor encontrado de diferença média foi de 1.90 (DP = -1.80, 5.60), não demonstrando um efeito estatisticamente significativo do Infliximabe como adjuvante no tratamento de depressão resistente ao tratamento (Figura 2). Como a análise não apresentou heterogeneidade, utilizou-se o efeito fixo.

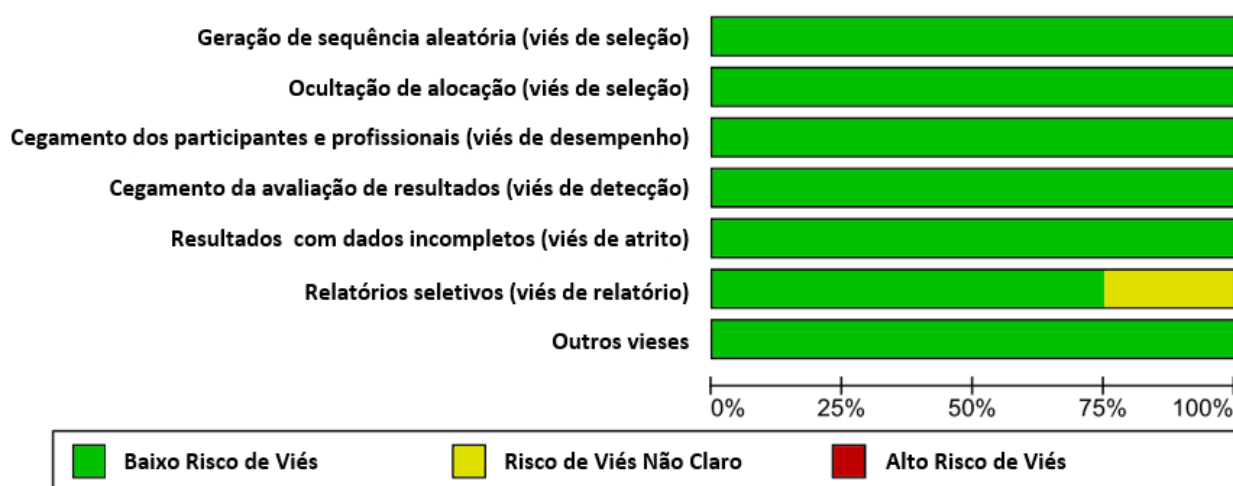
Figura 2 – Meta-análise tratamento adjunto de Infliximabe em depressão resistente ao tratamento.



Fonte: Do autor

A avaliação da qualidade de todos os três estudos foi criticamente avaliada e todos eles foram considerados com baixo risco de viés, sendo assim considerado como tendo boa qualidade metodológica (Figura 3a e 3b).

Figura 3a – Avaliação da Qualidade dos Estudos



Fonte: Do autor

Figura 3b – Avaliação da Qualidade dos Estudos

	Weinberger 2015	Raison 2013	Mehta 2013	Bekhat 2018	
	+	+	+	+	Geração de sequência aleatória (viés de seleção)
	+	+	+	+	Ocultação de alocação (viés de seleção)
	+	+	+	+	Cegamento dos participantes e profissionais (viés de desempenho)
	+	+	+	+	Cegamento da avaliação de resultados (viés de detecção)
	+	+	+	+	Resultados com dados incompletos (viés de atrito)
	+	+	?	+	Relatórios seletivos (viés de relatório)
	+	+	+	+	Outros vieses

Fonte: Do autor

Para avaliação das evidências produzidas nesta revisão sistemática e meta-análise foi utilizado o GRADEpro (Tabela 3). O software avaliou a qualidade das evidências produzidas por este estudo comparando o Infiximabe comparado ao placebo para a depressão resistente ao tratamento, podendo classificá-lo como de alta qualidade, apesar do estudo de Mehta e colaboradores

(21) ter apresentado risco de viés não claro no parâmetro que diz respeito aos vieses de relatório, pois sua metodologia não descrita claramente. Porém, isso não afetou negativamente na avaliação geral da qualidade dos estudos. Quanto a inconsistência, a inexatidão e a imprecisão, foram avaliadas como não sérias por apresentarem todos os dados necessários para estas classificações.

Com a alta avaliação encontrada, é possível afirmar que é improvável que pesquisas futuras mudem a confiança na estimativa do efeito apresentado. A qualidade da evidência não foi rebaixada em nenhum dos aspectos do grau.

Tabela 3 – Avaliação GRADEpro da evidência

Avaliação da certeza							Sumário de Resultados				
Nº de participantes (Nº e Tipo de Estudo)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza geral da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (95% IC)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com Placebo	Com Infliximabe		Risco com Placebo	Diferença de risco com Infliximabe
HAM-D 17 (seguimento: 12 semanas; Escala de: 0 para 50)											
56 (2 ECRs)	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	29	27	-	A média HAM-D 17 foi 0	DM 1.9 mais alto (1.8 menor para 5.6 mais alto)

IC: Intervalo de Confiança; **DM:** Diferença de Médias

Discussão

No decorrer dessa revisão sistemática e meta-análise os principais resultados apresentados tiveram foco nos pacientes não respondedores descritos nos estudos primários, que eram os pacientes com falha em tratamentos anteriores para sintomas depressivos. Os resultados de dois ECRs (n = 56 pacientes com DRT) não mostraram uma redução significativa na HAM-D em pacientes que receberam tratamento adjuvante com infliximabe, comparados ao grupo placebo, sugerindo que o fármaco não possui eficácia no tratamento de remissão dos sintomas depressivos, avaliados através das pontuações do HAM-D. Como sempre, tratamentos padrões com eficácia comprovada estavam sendo administrados como terapia principal nos pacientes incluídos nos estudos, por pelo menos 4 semanas antes do *baseline*. Os principais fármacos administrados foram antidepressivos, estabilizadores de humor, antipsicóticos e benzodiazepínicos.

O HAM-D, é um dos instrumentos mais utilizados para avaliar sintomas de depressão. É uma medida de avaliação clínica que tem sido amplamente utilizada em pesquisa clínica e prática clínica para avaliar esses sintomas e um importante instrumento para monitoramento e avaliação dos sintomas depressivos de gravidade e eficácia do tratamento. O HAM-D possui as versões de 17 a 21 itens, sendo que cada emissão da escala 0-3 pontos ou 0-5 ponto, sendo zero a ausência dos sintomas questionados (21). Para a versão de 17 itens usada no presente estudo, um escore de 0 a 7 é considerado normal, enquanto um escore de 8 a 13 é depressão leve, 14 a 18 é depressão moderada, 18 a 22 é depressão grave e 23 ou maior é considerada depressão muito grave, geralmente é necessária para a entrada em um ensaio clínico (22). No entanto,

é possível encontrar um corte distinto devido a possíveis diferenças nos objetivos do estudo (20).

Bekhbat e colaboradores (20) avaliaram biomarcadores de glicose e do metabolismo do colesterol. Foram avaliados 52 pacientes, sendo 26 pacientes tratados com infliximabe ($n = 13$ respondedores; $n = 13$ não respondedores) com idade média de $39,4 \pm 7,6$, enquanto 26 pacientes foram tratados com placebo ($n = 12$ respondedores; $n = 14$ não respondedores), sendo a idade média de $41,9 \pm 10,3$. O método utilizado foi a infusão do infliximabe (5 mg/kg) ou placebo em 3 momentos (*baseline*, 2 semanas e 6 semanas). Este estudo demonstrou uma redução de 50% nos sintomas depressivos em qualquer momento durante as 12 semanas. As concentrações de colesterol (total, LDL, HDL, não-HDL) foram menores em 2 semanas em pacientes tratados com infliximabe comparados ao placebo, mas apenas naqueles pacientes que apresentavam a proteína C-reativa (PCR) elevada (> 5 mg/L) no momento do *baseline*. O estudo sugere que há uma relação causal entre o aumento da inflamação e o colesterol elevado na depressão, uma vez que uma única infusão de infliximabe reduziu o colesterol em pacientes com DRT com alta PCR, comparados aos placebos. Os resultados em relação aos lipídios e colesteróis foram altamente favoráveis a ideia de que a alta inflamação, a desregulação do metabolismo do colesterol e as altas concentrações de lipídios, são preditivas à resposta antidepressiva ao infliximabe. Já no estudo feito por Mehta et al. (18), avaliou o perfil de expressão gênica relacionados ao metabolismo glicídico e lipídico em células mononucleares do sangue periférico de 53 pacientes, sendo 24 pacientes tratados com infliximabe ($n = 12$ respondedores; $n = 12$ não respondedores) com idade média de $38,9 \pm 7,6$ e 29 tratados com placebo ($n =$

15 respondedores; n = 14 não respondedores) com idade média de 42,1±10. Os participantes receberam infliximabe (5 mg / kg) ou placebo em três momentos separados (*baseline*, 2 semanas e 6 semanas). A resposta ao tratamento foi definida como uma redução de 50% nos sintomas depressivos a qualquer momento durante o estudo de 12 semanas. Assim, as assinaturas transcricionais de linha de base refletindo alterações no metabolismo glicídico e lipídico predisseram a resposta antidepressiva ao infliximabe e a resposta do mesmo, envolvia a regulação dos genes metabólicos e a inibição de genes relacionados à ativação imune inata. Os respondedores de infliximabe comparados com não respondedores demonstraram maior inibição precoce de genes relacionados a vias apoptóticas através da sinalização de TNF. Apenas 13 dos 148 (8,78%) transcritos preditivos basais foram significativamente regulados ao longo do tempo entre os indivíduos que não responderam ao infliximabe. Os pacientes DRT exibiram genes inflamatórios aumentados, incluindo o TNF, em comparação com aqueles que responderam. O aumento da expressão de TNF no início do estudo foi preditivo de resposta ao infliximabe, sendo consistentes com a noção de que o aumento da inflamação antes do tratamento prediz a não resposta à terapia antidepressiva convencional enquanto potencialmente prevê uma resposta bem-sucedida ao tratamento dirigido pelo sistema imunitário.

Em relação a estudos de perfil lipídico, (23), realizou um estudo com 130 pacientes com Episódio Depressivo Maior (EDM) atual dos quais 66 indivíduos em uso de antidepressivos em regime estável por pelo menos duas semanas e 64 sem antidepressivos por pelo menos duas semanas, 61 controles saudáveis e 39 pacientes com TDM no qual compararam os níveis séricos de lipídios entre pacientes com EDM atual ou

pacientes com TDM e controles saudáveis e associados à gravidade e o curso prospectivo de depressão. Foi analisado que o colesterol se correlaciona significativamente com um declínio absoluto e relativo mais forte no escore HAM-D durante o período de observação. Concluindo que os níveis séricos de lipídios estão associados à depressão. O colesterol tem sido diretamente ligado à inflamação via ativação de inflamassomas, o que pode favorecer a instauração e amplificação de uma resposta imunoinflamatória local e sistêmica, caracterizada pela produção de várias citocinas pró-inflamatórias; entre elas, proteína C reativa (PCR), IL-6 e IL-1 são marcadores bem estabelecidos de inflamação e seu possível papel causal na aterosclerose tem sido amplamente investigado (24). Os resultados obtidos nos estudos de Bekhbat et al. (20) Mehta et al (18) e Wagner et al. (23) estão em concordância quando comparado a inflamação com o colesterol, demonstrando que há uma relação entre o aumento da inflamação e o colesterol elevado na depressão.

O estudo feito por Raison et al (17) realizado com 60 pacientes ambulatoriais clinicamente estáveis com depressão maior que estavam em um regime antidepressivo consistente (n = 37) e o outro livre de medicação (n = 23) por 4 semanas ou mais e que eram moderadamente resistentes ao tratamento. Foram utilizados dois grupos, o placebo e o tratamento, ambos com 30 pacientes. O método utilizado foi a realização de três infusões de infliximabe (5 mg/kg) no grupo tratamento e no grupo placebo (*baseline*, 2 semanas e 6 semanas). Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos em nenhuma das variáveis sociodemográficas. No entanto, houve um efeito significativo do tempo, com os escores da HAM-D apresentando-se reduzidos, desde o início até o final do tratamento ($t_{305} = 2,53$,

$p = 0,01$), em ambos os grupos tratados com infliximabe e placebo ($p < 0,05$). Concluiu-se que o antagonismo do TNF não tem eficácia generalizada na DRT, porém pode melhorar os sintomas depressivos em pacientes com biomarcadores inflamatórios basais elevados. Em concordância com este estudo Huang e colaboradores (23) realizaram seus estudos com 68 indivíduos dos quais 34 eram pacientes com TDM, separados em pacientes com DRT ($n = 20$) e não DRT ($n = 14$), e 34 indivíduos saudáveis, no qual as citocinas pró-inflamatórias foram avaliadas por ensaios imunoenzimáticos. Observaram que o Fator de Necrose Tumoral Receptor 1 (TNF- α R1) pode estar associado à neurotransmissão glutamatérgica prejudicada em certas regiões cerebrais dos pacientes com DRT, a evidência de apoio foi que pacientes com DRT tinham concentrações séricas aumentadas de TNF- α R1. As descobertas do estudo forneceram evidências para sustentar que a inflamação desempenha um papel importante no desenvolvimento de DRT e que a reversão do processo inflamatório mediado pelo TNF- α pode ser benéfica no tratamento de pacientes resistentes a antidepressivos com TDM.

Weinberger e colaboradores (19) avaliaram os parâmetros do sono, utilizando polissonografia em 36 pacientes com TDM com DRT em *baseline* e 2 semanas após 3 infusões (semana 8) de infliximab ($n = 19$) ou placebo ($n = 17$). Marcadores de inflamação, incluindo a PCR e o TNF e seus receptores solúveis, também foram avaliados juntamente com os sintomas depressivos através da HAM-D. Não foram encontradas diferenças nos parâmetros do sono em função do tratamento com infliximabe ao longo do tempo. Houve diminuições no receptor 1 do TNF solúvel (sTNFR1) que se correlacionaram significativamente com reduções no *Wake Time After Sleep Onset* (WASO) e ao aumento na

eficiência do sono em indivíduos tratados com infliximabe com alta inflamação. Os indivíduos tratados com placebo não exibiram alterações do sono em função da inflamação e não foram encontradas correlações entre os marcadores inflamatórios e os parâmetros do sono. O estudo sugere que a inibição da inflamação pode ser uma estratégia viável para melhorar as alterações do sono em pacientes com depressão e outras desordens associadas ao aumento da inflamação. O estudo realizado por Motivala et al. (24) realizado com um total de 40 indivíduos que formaram 2 grupos: controles ($n = 18$) e deprimidos ($n = 22$), os quais no momento da avaliação não estavam usando antidepressivos ou outros medicamentos psicotrópicos que pudessem afetar a estrutura do sono. Observou-se que há uma associação entre as dificuldades no início do sono e elevações nos níveis da citocina pró-inflamatória IL-6 e do marcador de ativação endotelial sICAM (Molécula de adesão intracelular-1 solúvel). Os aumentos da citocina IL-6 podem retardar o início do sono, o que perpetua um ciclo anormal de inflamação e sono desordenado, dessa forma, pode-se afirmar que o distúrbio do sono em pacientes deprimidos está associado ao aumento de marcadores inflamatórios.

Os estudos primários incluídos nesta revisão sistemática demonstraram resultados semelhantes, onde não houve eficácia do tratamento adjuvante com infliximabe nos sintomas depressivos. Resultados de meta-análise demonstrados no presente estudo, concluiu-se que o infliximabe não foi eficiente na redução dos sintomas depressivos de acordo com a HAM-D em pacientes com DRT, somente quando eles já apresentavam aumento de genes inflamatórios, incluindo TNF e PCR. Houve padrões nos resultados do estudo sobre aumento da inflamação e colesterol elevado na depressão. Vale ressaltar

que para a monitorização, a avaliação e a resposta do tratamento dos sintomas depressivos não é utilizado somente a escala de Hamilton, e sim algumas melhorias nos sintomas depressivos, como exemplo o padrão do sono que, de certa forma, mesmo sendo uma alteração simples, trazem algum benefício à vida do paciente.

A certeza da evidência foi classificada como de alta qualidade, é possível afirmar que pesquisas futuras dificilmente mudarão a confiança na estimativa do efeito apresentado. A qualidade da evidência não foi rebaixada em nenhum aspecto do grau.

Referências

- (1)Machado-Vieira R, Ibrahim L, Henter ID, Zarate CA Jr. Novel glutamatergic agents for major depressive disorder and bipolar disorder. *Pharmacol Biochem Behav.* 2012;100(4):678-87.
- (2)World Health Organization. Depression. Retrieved. Disponível em <https://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/en/>. Acesso em 11 abril. 2019.
- (3)Reeves WC, Strine TW, Pratt LA, Thompson W, Ahluwalia I, Dhingra SS et al. Mental illness surveillance among adults in the United States. *MMWR Surveill.* 2011;60(3):1-29.
- (4)Kessler RC, Bromet EJ. The epidemiology of depression across cultures. *Annu Rev Public Health.* 2013;34:119-38.
- (5)American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5a ed. Washington, DC; 2013.

- (6)Souery D, Papakostas GI, Trivedi MH. Treatment-resistant depression. J Clin Psychiatry. 2006;67(Suppl 6):16-22.
- (7)Papakostas GI. Major depressive disorder: psychosocial impairment and key considerations in functional improvement. Am J Manag Care. 2009;15(11 Suppl):S316-21.
- (8)Ng CH, Kato T, Han C, Wang G, Trivedi M, Ramesh V et al. Definition of treatment-resistant depression - Asia Pacific perspectives. J Affect Disord. 2019;15;245:626-636.
- (9)Heimann H. Therapy-resistant depressions: symptoms and syndromes. Contributions to symptomatology and syndromes. Pharmakopsychiatr. Neuropsychopharmakol. 1974;7(3):139-44.
- (10)Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and its discontents: The role of cytokines in the pathophysiology of major depression. Biol Psychiatry. 2009;65(9):732-41.
- (11)Dhabhar FS, Burke HM, Epel ES, Mellon SH, Rosser R, Reus VI et al. Low serum IL-10 concentrations and loss of regulatory association between IL-6 and IL-10 in adults with major depression. J Psychiatr Res. 2009;43(11):962-9.
- (12)Yang JJ, Wang N, Yang C, Shi JY, Yu HY, Hashimoto K. Serum interleukin-6 is a predictive biomarker for ketamine's antidepressant effect in treatment-resistant patients with major depression. Biol Psychiatry. 2015;77(3):e19-e20.
- (13)Yang C, Bosker FJ, Li J, Schoevers RA. N-acetylcysteine as add-on to antidepressant medication in therapy refractory major depressive disorder

patients with increased inflammatory activity: study protocol of a double-blind randomized placebo-controlled trial. *BMC Psychiatry*. 2018; 18(1):279.

(14)Husain MI, Chaudhry IB, Husain N, Khoso AB, Rahman RR, Hamirani MM et al. Minocycline as an adjunct for treatment-resistant depressive symptoms: A pilot randomised placebo- controlled trial. *J Psychopharmacol*. 2017;31(9):1166-1175.

(15)Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP et al. The PRISMA statement for reporting systematic review and meta-analysis of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ*. 2009;339:b2700.

(16)The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration. Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.3. Copenhagen.

Dersimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control. Clin Trials*. 1986;7:177-188.

(17)Raison, CL, Rutherford RE, Woolwine BJ, Shuo C, Schettler P, Drake DF et al. A Randomized Controlled Trial of the Tumor Necrosis Factor-alpha Antagonist Infliximab in Treatment Resistant Depression: Role of Baseline Inflammatory Biomarkers. *Jama Psychiatry*. 2013;70(1):31-41.

(18)Mehta D, Raison CL, Woolwine BJ, Haroon E, Binder EB, Miller AH et al. Transcriptional signatures related to glucose and lipid metabolism predict treatment response to the tumor necrosis factor antagonist infliximab in patients with treatment-resistant depression. *Brain Behav Immun*. 2013;31:205-15.

(19)Weinberger JF, Raison CL, Rye DB, Montague AR, Woolwine BJ, Felger JC et al. Inhibition of tumor necrosis factor improves sleep continuity in

patients 4 with treatment resistant depression and high inflammation. *Brain Behav Immun*. 2015;47:193-200.

(20)Bekhabat M, Chu K, Le NA, Woolwine BJ, Haroon E, Miller AH et al. Glucose and lipid-related biomarkers and the antidepressant response to infliximab in patients with treatment-resistant depression. *Psychoneuroendocrinology*. 2018;98:222-229.

(21)Trajković G, Starčević V, Latas M, Leštarević M, Ille T, Bukumirić Z, Marinković J. Hamilton Rating Scale for Depression: A meta-analysis over a period of 49 years. *Psychiatry Res*. 2011;189(1):1-9.

(22)Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960; 23:56–62.

(23)Wagner CJ, Musenbichler C, Böhm L, Färber K, Fischer AI, von Nippold F et al. LDL cholesterol relates to depression, its severity, and the prospective course. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2019;16;92:405-411.

(24)Grebe A, Latz E. Cholesterol crystals and inflammation. *Curr Rheumatol Rep*. 2013;15(3):313.

(25)Huang MH, Chen MH, Tu PC, Bai YM, Su TP, Yang BH et al. Elevated tumor necrosis factor- α receptor subtype 1 and the association with abnormal brain function in treatment-resistant depression. *J Affect Disord*. 2018;235:250-256.

(26)Motivala SJ, Sarfatti A, Olmos L, Irwin MR. Inflammatory Markers and Sleep Disturbance in Major Depression. *Psychosom Med*. 2005;67(2):187-194.

NORMAS DA REVISTA AMRIGS

REVISTA DA ASSOCIAÇÃO MÉDICA DO RIO GRANDE DO SUL INSTRUÇÕES REDATORIAIS

A) SUBMISSÃO ON-LINE

A submissão deverá ser feita através do endereço do seguinte endereço na internet: <http://www.revistadaamrigs.org.br/sgp/>.

Quando entrar neste link, o sistema irá pedir seu nome de usuário e senha, caso já esteja cadastrado. Caso contrário clique no botão "Quero me cadastrar" e faça seu cadastro. Ou ainda, caso tenha esquecido sua senha, use o mecanismo para lembrar sua senha, que gerará automaticamente um e-mail contendo a mesma. O(s) autor(es) deve(m) manter uma cópia de todo o material enviado para publicação, pois os editores não se responsabilizam pelo extravio do material.

O processo de submissão é composto de oito passos, listados abaixo:

- 1. Informar Classificação**
- 2. Envio de Imagens para o seu Artigo**
- 3. Cadastrar co-autores**
- 4. Informar Título e Palavras-chave**
- 5. Informar Resumo e Comentários**
- 6. Montar Manuscrito**
- 7. Transferência de Copyright (Cessão de Direitos) e Declaração de Conflitos de Interesse**
- 8. Aprovação do (s) Autor (es)**

Os autores devem submeter eletronicamente manuscritos preparados no Microsoft Word ou similar, pois no passo "Montar Manuscrito", será exibida uma tela que simula o Word, onde é possível "copiar e colar" de qualquer editor de texto, inclusive as tabelas. O texto deverá ser digitado em espaço duplo, sendo que as margens não devem ser definidas, pois o sistema SGP as definirá automaticamente. Regras para imagens e gráficos estão descritas abaixo.


Submissão on-line passo a passo

1º Passo: Informar Classificação

Escolha uma das quatro opções: Artigo Original, Artigo de Revisão, Relato de Caso ou Carta ao Editor.

2º Passo: Envio de imagens para o seu artigo:

As imagens deverão obrigatoriamente estar em formato JPG. O sistema envia grupos de até cinco imagens por vez. Para submeter mais de cinco imagens, basta clicar no botão "Enviar mais imagens". Logo após serão exibidas

miniaturas das imagens, onde há um ícone (), que deverá ser clicado para editar o título e a legenda de cada imagem submetida.

3º Passo: Cadastrar Co-autor (es)

Cadastre cada co-autor, informando nome completo, cargo e titulação obrigatoriamente. O CPF poderá ser informado posteriormente. A ordem dos co-autores pode ser alterada facilmente usando as "setas" exibidas na tela.

4º Passo: Informar Título e Palavras-chave

Informe o título do trabalho, em português e inglês, e as Palavras-chave (Português) e Keywords (Inglês), 2 a 6 palavras chaves pertinentes. **ESTAS PALAVRAS DEVERÃO ESTAR CONTIDAS NO DECS E NO MESH** (em todas as telas no SGP).

5º Passo: Informar Resumo e Comentários

O Resumo deverá obrigatoriamente conter no máximo 250 palavras que é o limite máximo aceito pelo sistema. O excedente será cortado automaticamente pelo mesmo. O autor deverá preencher os campos: Instituição, Nome e endereço para correspondência, suporte financeiro (deverá ser provida qualquer informação sobre concessões ou outro apoio financeiro) e a carta ao editor (opcional). **O Abstract será redigido pelo Tradutor com base no resumo.**


6º Passo: Montar Manuscrito

Nesta tela é exibido um simulador do Word com todas as funcionalidades de formatação de texto necessárias. Para inserir seu texto neste campo, simplesmente selecione todo seu trabalho e copie e cole no campo de montagem do manuscrito. Somente selecione textos e tabelas, pois as imagens já deverão ter sido enviadas no 1º passo e serão inseridas no final do trabalho automaticamente. **Importante:** Nunca coloque neste campo os nomes de autores, co-autores, ou qualquer outra informação que possa identificar onde o trabalho foi realizado. Tal exigência se deve ao fato de o processo de revisão transcorrer sem o conhecimento destes dados pelo (s) revisor (es). A não observância deste detalhe fará com que o trabalho seja devolvido como FORA DE PADRÃO para correções.

7º Passo: Copyright (Cessão de Direitos) e Declaração de Conflitos de Interesse

Neste passo é exibida a tela com o termo de Copyright e outra com a Declaração de conflitos de Interesse, que devem ser impressas, para que o autor colha as assinaturas e informe os dados dele e de cada co-autor. A revisão do artigo será feita por pares, sendo avaliado potencial conflito de interesse que impossibilite a mesma, baseado em relação comercial, familiar, científica, institucional ou qualquer outra com o autor ou co-autores e com o conteúdo do trabalho. Em caso de material já publicado ou em caso de material que possa identificar o paciente, imprima os formulários adequados e colha as assinaturas e dados conforme indicado. O SGP oferece a opção de impressão destes termos clicando nos links apropriados.

8º Passo (Último passo): Aprovação do Autor

Este é o último passo para completar a submissão do artigo. Nesta tela o autor terá a opção de visualizar seu trabalho no sistema e também pode salvar uma versão em PDF de seu trabalho recém submetido. Importante: O autor deverá clicar no link " **APROVAR MANUSCRITO**" para que seu trabalho seja encaminhado à Secretaria da Revista da AMRIGS para conferência e confirmação.

Procedimentos após a submissão (Notificações via e-mail)

Ao terminar a submissão de seu trabalho, será gerado um e-mail informando se a submissão foi efetuada corretamente. Quando o trabalho for recebido e

conferido será gerado outro e-mail informando se o mesmo está dentro dos padrões solicitados. Caso o artigo esteja "Fora de padrão" o autor será avisado por e-mail e poderá corrigi-lo entrando no site <http://www.revistadaamrigs.org.br/sgp/>

O autor que submeteu o trabalho poderá acompanhar a sua tramitação a qualquer momento pelo SGP da revista, através do código de fluxo gerado automaticamente pelo SGP ou ainda pelo título de seu trabalho.

Como o sistema gera e-mails automaticamente conforme seu artigo estiver tramitando é imprescindível que o autor DESABILITE SEUS FILTROS DE SPAM em seus respectivos provedores ou que CONFIGURE SUAS CONTAS DE E-MAIL PARA ACEITAR qualquer mensagem do domínio REVISTADAAMRIGS.ORG.BR.

B) REGRAS PARA REDAÇÃO DOS ARTIGOS

A revista da AMRIGS (ISSN 0102-2105) aceita para publicação artigos da comunidade científica Nacional e Internacional. Publica regularmente artigos originais de pesquisa clínica e experimental, artigos de revisão sistemática de literatura, meta-análises, artigos de opinião, relatos de caso e cartas ao editor. A revista da AMRIGS apoia as políticas para registro de ensaios clínicos da Organização Mundial de Saúde (OMS) e do International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), reconhecendo a importância dessas iniciativas para o registro e divulgação internacional de informação sobre estudos clínicos, em acesso aberto. Sendo assim, somente serão aceitos para publicação, os artigos de pesquisas clínicas que tenham recebido um número de identificação em um dos Registros de Ensaios Clínicos validados pelos critérios estabelecidos pela OMS e ICMJE, cujos endereços estão disponíveis no site do ICMJE (<http://www.icmje.org>). O número de identificação deverá ser informado no final do resumo.

Regras do artigo:

O artigo pode ser enviado nas seguintes línguas: português, espanhol e inglês (sempre com resumo na língua em que foi escrito). O tamanho do artigo completo não deverá exceder 24 páginas (laudas do Word) para artigos originais e de revisão, 15 páginas para relatos de caso e artigos de opinião e 2 páginas para as cartas ao editor. As margens não precisam ser definidas, pois o sistema SGP as definirá. A seleção baseia-se no princípio da avaliação pelos pares (peer

review). Os trabalhos são encaminhados aos Editores Associados que selecionarão os relatores de reconhecida competência na temática abordada. Os trabalhos publicados são propriedades da Revista, sendo vedada a reprodução total ou parcial e a tradução para outros idiomas sem a autorização da mesma. Os trabalhos deverão ser acompanhados da Declaração de Transferência dos Direitos Autorais e Declaração de Conflitos de Interesses assinadas pelos autores. Os conceitos emitidos nos trabalhos são de responsabilidade exclusiva dos autores.

Conteúdo do artigo:

O **título do artigo**: em português e inglês, curtos e objetivos; nome dos autores com titulação mais importante de cada um; instituição à qual o trabalho está vinculado; nome, endereço, telefone, e-mail e fax do autor responsável pela correspondência; se o trabalho foi apresentado em congresso, especificar nome do evento, data e cidade; fonte de suporte ou financiamento se houver e se há alguma espécie de conflito de interesses.

- **Resumo**: O resumo dos artigos originais deve ser estruturado, isto é, apresentando as seguintes seções: a) Introdução (com objetivo); b) Métodos; c) Resultados; d) Conclusões. O resumo deve ter no máximo de 250 palavras. O resumo dos artigos de revisão não deve ser estruturado, porém deve incluir introdução com objetivos, síntese dos dados e conclusões. Para relatos de caso o resumo também não deve ser estruturado, porém deve incluir introdução, e o relato resumido e conclusões. Abaixo do resumo, fornecer dois a seis descritores em português e inglês, selecionados da lista de "Descritores em Ciências da Saúde" da BIREME, disponível no site <http://decs.bvs.br>. **O Abstract será redigido pelo Tradutor com base no resumo.**

- **Artigos Originais**: a) Introdução (com objetivo); b) Métodos; c) Resultados; d) Discussão; e) Conclusões; f) Referências Bibliográficas. As informações contidas em tabelas e figuras não devem ser repetidas no texto. Estudos envolvendo seres humanos e animais devem fazer referência ao número do protocolo de aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição à qual está vinculada a pesquisa. Artigos originais são definidos como relatórios de trabalho de pesquisa científica com contribuições significativas e válidas. Os leitores devem extrair de um artigo geral conclusões objetivas que vão ao encontro dos objetivos propostos.

Artigos de Revisão da Literatura: Deverão ser feitos sob convite do Editor e conter na sua estrutura os seguintes itens: a) Introdução; b) Revisão de literatura; c) Comentários Finais; e) Referências Bibliográficas. Artigos de revisão devem abranger a literatura existente e atual sobre um tópico específico. A revisão deve identificar, confrontar e discutir as diferenças de interpretação ou opinião.

Relato de Caso: a) Introdução; b) Apresentação do Caso; c) Discussão com revisão de literatura; e) Comentários finais; f) Referências Bibliográficas. Relatos de caso deverão apresentar características inusitadas ou cientificamente relevantes.

Cartas ao Editor - Deve expressar de forma sucinta a opinião do autor sobre diferentes assuntos de interesse médico/profissional, com um número máximo de 350 palavras (aproximadamente uma página e meia de texto) e com número de referências bibliográficas não superiores a 10.

Artigos de Opinião: deverão ser feitos sob convite do Editor.

Referências bibliográficas - as referências devem ser apresentadas em ordem de aparecimento no texto e identificadas no texto em numerais arábicos entre parênteses. As abreviaturas dos periódicos devem ser baseadas no "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals", disponível pelo site <http://www.icmje.org>. Todos os autores deverão ser incluídos quando houver até seis; quando houver sete ou mais, os primeiros seis devem ser listados seguidos de 'et al.' para os subsequentes. Serão aceitas no máximo 30 referências para artigos originais, 60 para artigos de revisão e 15 para relatos de casos.

Exemplos:

- **Periódicos:** Sobrenome do(s) Autor(es) e Iniciais. Título do Artigo. Abreviaturas do Periódico, ano, volume: página inicial - página final. Ex: **Prolla JC, Dietz J, da Costa LA.** Geographical differences in esophageal neoplasm mortality in Rio Grande do Sul. Rev Assoc Med Bras. 1993;39(4):217-20.

- **Teses:** Sobrenome do Autor e Iniciais. Título da Tese. Cidade, ano, página (Tese de Mestrado ou Doutorado - Nome da Faculdade). Ex: Barros SGS. Detecção de lesões precursoras em indivíduos sob risco para o carcinoma epidermóide do esôfago. Tese de doutorado (1992). Porto Alegre, UFRGS.

- **Livros:** Sobrenome do(s) Autor(es) e Iniciais. Título do Livro, no da edição. Cidade: Editora; ano. Ex: Corrêa da Silva, LC. Condutas em Pneumologia. 1ª ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2001.

- **Capítulos de Livros:** Sobrenome do(s) Autor(es) do capítulo e Iniciais. Nome do capítulo. In: Sobrenome do(s) Autor(es) do Livro e Iniciais. Título do Livro. Número da edição. Cidade: Editora; ano, página inicial - página final. Ex: Silveira TR, Krebs S, Vieira SMG. Fibrose Cística. In Gayotto LC e Strauss EO. Hepatologia, 1ª ed. São Paulo: Ed. Rocca; 2000, 353-364.

- **Material eletrônico:** Para artigos na íntegra retirados da internet, seguir as regras prévias, acrescentando no final "disponível em: endereço do site" e data do acesso.

Abreviaturas e Unidades: a revista reconhece o Sistema Internacional (SI) de unidades. As abreviaturas devem ser usadas apenas para palavras muito freqüentes no texto.

Tabelas e Gráficos: cada tabela deve ser apresentada com números arábicos, por ordem de aparecimento no texto, em página separada com um título sucinto, porém explicativo, não sublinhando ou desenhando linhas dentro das tabelas. Quando houver tabelas com grande número de dados, preferir os gráficos (em preto e branco). Se houver abreviaturas, providenciar um texto explicativo na borda inferior da tabela ou gráfico.

Ilustrações: Enviar as imagens e legendas conforme instruções de envio do Sistema de Gestão de Publicações (SGP) no site www.revistadaamrigs.org.br. Até um total de 8 figuras será publicado sem custos para os autores; fotos coloridas serão publicadas dependendo de decisão do editor e seu custo poderá ser por conta do autor. As imagens deverão ser enviadas em 300dpi, em formato JPG sem compactação. As tabelas deverão ser colocadas no final do artigo e coladas juntamente com o conteúdo no respectivo passo. Os gráficos deverão ser convertidos em formato de imagem, jpg.

Se forem usadas fotografias de pessoas, os sujeitos não devem ser identificáveis ou suas fotografias devem estar acompanhadas por consentimento escrito para publicação (ver a seção de Proteção dos Direitos de Privacidade dos Pacientes). Se uma figura já foi publicada, agradecer à fonte original e enviar a autorização escrita do detentor dos direitos autorais para reproduzir o material. A autorização

é requerida, seja do autor ou da companhia editora, com exceção de documentos de domínio público.

Legenda das ilustrações: Quando símbolos, setas, números ou letras forem usados para identificar as partes de uma ilustração, identificar e explicar cada uma claramente na legenda. Explicar a escala interna e identificar o método de coloração utilizado nas microfotografias.

Declaração de conflitos de interesse: Além da declaração no Sistema de Gestão de Publicações, os autores devem informar no final do artigo a existência ou não de conflitos de interesses.

Provas - Os autores receberão as provas gráficas para revisão antes da publicação. Apenas modificações mínimas serão aceitas nesta fase, para correção de erros de impressão (05 dias úteis para revisar).

Check List

- √ Título em português e inglês;
- √ Nome e titulação dos autores;
- √ Instituição;
- √ Endereço para correspondência;
- √ Apresentação em congresso; fonte de financiamento;
- √ Resumo e palavras-chave;
- √ Texto do manuscrito;
- √ Agradecimentos;
- √ Referências bibliográficas;
- √ Tabelas e gráficos;
- √ Ilustrações (fotos e desenhos);
- √ Legendas das ilustrações.
- √ Declaração por escrito de todos os autores que o material não foi publicado em outros locais, permissão por escrito para reproduzir fotos/figuras/gráficos/tabelas ou qualquer material já publicado ou declaração por escrito do paciente em casos de fotografias que permitam a sua identificação.
- √ Declaração por escrito sobre a "Transferência dos Direitos Autorais" e sobre a "Declaração de Conflitos de Interesse".
- √ Autorização da Comissão de Ética para estudos em humanos ou animais

REGISTO INTERNACIONAL PROSPECTIVO DE REVISÕES SISTEMÁTICAS

PROSPERO

International prospective register of systematic reviews

[← Back](#)



Dear Dr Rosa,

Thank you for submitting details of your systematic review "The efficacy of tumor necrosis factor antagonist infliximab for treatment-resistant depression: a systematic review and meta-analysis" to the PROSPERO register. We are pleased to confirm that the record will be published on our website within the next hour.

Your registration number is: CRD42019128826

